

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I



Capítulo II

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **NOVARTIS AG**

Dirección: Lichtstrasse 35

Nacionalidad o Domicilio: CH -4056 Basilea,
Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 4161324111 Fax: 41613227532

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
O AP DERADO
(74)

Nombre: JIMENA ESCOBAR URIBE

Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: escobaru@elsitio.net.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 39.779.452T.P 68228

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **RONALD EDWARD STEELE**

Dirección: 101 Naughtright Road

Nacionalidad o domicilio: Long Valley, New Jersey 07853, Estados Unidos

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP01/04118 Fecha Abril 10, 2001

Publicación Internacional No. WO 01/76574 A2 Fecha Octubre 18, 2001

6 TÍTULO (54) NOVEDOSO USO MEDICO DE INHIBIDORES DE SINTASA DE ALDOSTERONA
SOLOS O EN COMBINACIÓN CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR AT-1.

6 Clasificación Internacional (51) A 61K31/00

7 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA

(32) Fecha

Abril 12, 2000

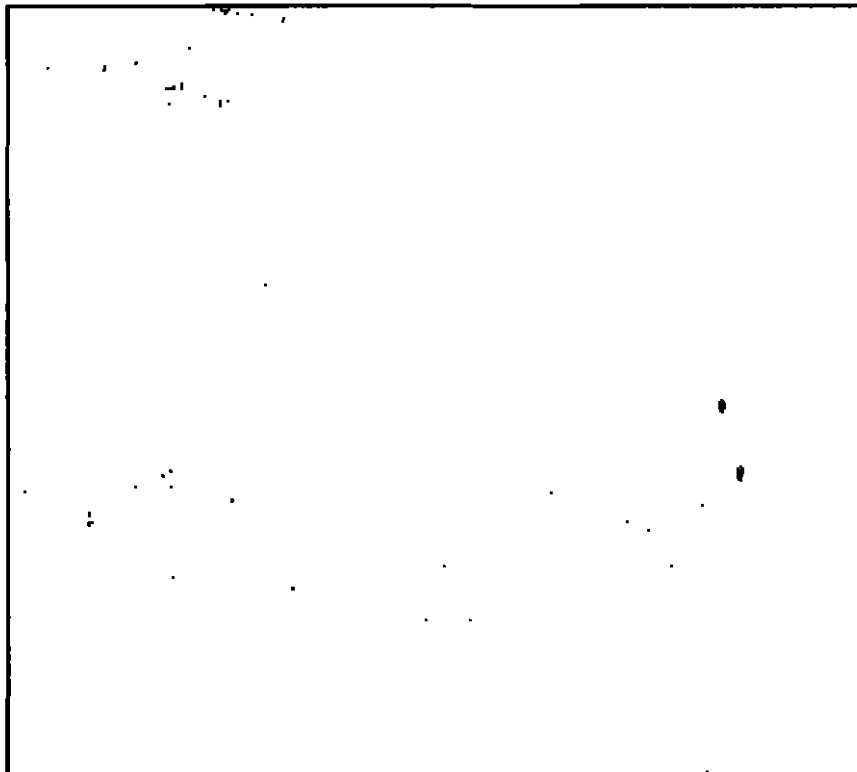
(31) Número de Solicitud

60/196.742

9 Comprobante de pago N. 02 - 65767 Fecha Octubre 2, 2002

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica Prot. 17.398
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 17.398
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros (Opinión escrita)

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 2490/PCT

**Industria y Comercio**
SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02091681 00000000

Folios: 62

Fecha (AMD): 2002-10-11 13:53:57

Trámite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 69,767
FECHA : OCTUBRE 2 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PBO	Vr. PAGO
ESCRIIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4800815	01/10/2002	5,064,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	378,000.00

SON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **NOVARTIS AG**, sociedad constituida de conformidad con las leyes de Suiza, domiciliada en Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea, Suiza, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"NOVEDOSO USO MEDICO DE INHIBIDORES DE SINTASA DE ALDOSTERONA SOLOS O EN COMBINACIÓN CON ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR AT-1 "**.

Clase: A 61


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquén.
T.P. 12.772
Cod. 267

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/EP 0 1 / 0 4 1 1 6

International Application No.

10 APR 2001

International Filing Date

(10.04.2001)

EUROPEAN PATENT OFFICE

PCT INTERNATIONAL APPLICATION
Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference
(if desired) (12 characters maximum) 4-31394A/USN

Box No. I TITLE OF INVENTION

Combination of Organic Compounds

Box No. II APPLICANT

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis AG
Schwarzwaldallee 215
4058 Basel
CH

☐ This person is also inventor

Telephone No. +41 61 324 11 11

Facsimile No. +41 61 322 75 32

Teleprinter No.

State (that is, country) of nationality: CH

State (that is, country) of residence: CH

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

Novartis-Erfindungen
Verwaltungsgesellschaft m.b.H.
Brunner Strasse 59
1230 Vienna
AT

This person is:

☒ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.)

State (that is, country) of nationality: AT

State (that is, country) of residence: AT

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☒ the States indicated in the Supplemental Box

☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No. +41 61 324 11 11

Facsimile No. +41 61 322 75 32

Teleprinter No.

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
<i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) STEELE, Ronald Edward 101 Naughtright Road Long Valley, NJ 07853 US	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
State (that is, country) of nationality:	State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No.V	DESIGNATION OF STATES	
The following designations are hereby made under Rule 4.9(a) (mark the applicable check-boxes; at least one must be marked):		
Regional Patent		
☒	AP	ARIPO Patent: GH Ghana, GM Gambia, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, MZ Mozambique, SD Sudan, SL Sierra Leone, SZ Swaziland, TZ United Republic of Tanzania, UG Uganda, ZW Zimbabwe, and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT
☒	EA	Eurasian Patent: AM Armenia, AZ Azerbaijan, BY Belarus, KG Kyrgyzstan, KZ Kazakhstan, MD Republic of Moldova, RU Russian Federation, TJ Tajikistan, TM Turkmenistan, and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT
☒	EP	European Patent: AT Austria, BE Belgium, CH and LI Switzerland and Liechtenstein, CY Cyprus, DE Germany, DK Denmark, ES Spain, FI Finland, FR France, GB United Kingdom, GR Greece, IE Ireland, IT Italy, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Netherlands, PT Portugal, SE Sweden, TR Turkey, and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT
☒	OA	OAPI Patent: BF Burkina Faso, BJ Benin, CF Central African Republic, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroon, GA Gabon, GN Guinea, GW Guinea-Bissau, ML Mali, MR Mauritania, NE Niger, SN Senegal, TD Chad, TG Togo, and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line).....
National Patent (if other kind of protection or treatment desired, specify on dotted line):		
☒	AE	United Arab Emirates
☒	AG	Antigua and Barbuda
☒	AL	Albania
☒	AM	Armenia
☒	AT	Austria
☒	AU	Australia
☒	AZ	Azerbaijan
☒	BA	Bosnia and Herzegovina
☒	BB	Barbados
☒	BG	Bulgaria
☒	BR	Brazil
☒	BY	Belarus
☒	BZ	Belize
☒	CA	Canada
☒	CH and LI	Switzerland and Liechtenstein
☒	CN	China
☒	CR	Costa Rica
☒	CU	Cuba
☒	CZ	Czech Republic
☒	DE	Germany
☒	DK	Denmark
☒	DM	Dominica
☒	DZ	Algeria
☒	EE	Estonia
☒	ES	Spain
☒	FI	Finland
☒	GB	United Kingdom
☒	GD	Grenada
☒	GE	Georgia
☒	GH	Ghana
☒	GM	Gambia
☒	HR	Croatia
☒	HU	Hungary
☒	ID	Indonesia
☒	IL	Israel
☒	IN	India
☒	IS	Iceland
☒	JP	Japan
☒	KE	Kenya
☒	KG	Kyrgyzstan
☒	KP	Democratic People's Republic of Korea
☒	KR	Republic of Korea
☒	KZ	Kazakhstan
☒	LC	Saint Lucia
☒	LK	Sri Lanka
☒	LR	Liberia
☒	LS	Lesotho
☒	LT	Lithuania
☒	LU	Luxembourg
☒	LV	Latvia
☒	MA	Morocco
☒	MD	Republic of Moldova
☒	MG	Madagascar
☒	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia
☒	MN	Mongolia
☒	MW	Malawi
☒	MX	Mexico
☒	MZ	Mozambique
☒	NO	Norway
☒	NZ	New Zealand
☒	PL	Poland
☒	PT	Portugal
☒	RO	Romania
☒	RU	Russian Federation
☒	SD	Sudan
☒	SE	Sweden
☒	SG	Singapore
☒	SI	Slovenia
☒	SK	Slovakia
☒	SL	Sierra Leone
☒	TJ	Tajikistan
☒	TM	Turkmenistan
☒	TR	Turkey
☒	TT	Trinidad and Tobago
☒	TZ	United Republic of Tanzania
☒	UA	Ukraine
☒	UG	Uganda
☒	US	United States of America
☒	UZ	Uzbekistan
☒	VN	Viet Nam
☒	YU	Yugoslavia
☒	ZA	South Africa
☒	ZW	Zimbabwe
		Check-box reserved for designating States which have become party to the PCT after issuance of this sheet:
☒	CO	Colombia

Precautionary Designation Statement: In addition to the designations made above, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all other designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) indicated in the Supplemental Box as being excluded from the scope of this statement. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 15 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit. (Confirmation (including fees) must reach the receiving Office within the 15-month time limit.)

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." [indicate the number of the Box] and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

- (i) If more than two persons are involved as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
 - (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
 - (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
 - (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV;
 - (v) If, in Box No. V, the name of any State (or OAPI) is accompanied by the indication "patent of addition," or "certificate of addition," or if, in Box No. V, the name of the United States of America is accompanied by an indication "continuation" or "continuation-in-part": in such case, write "Continuation of Box No. V" and the name of each State involved (or OAPI), and after the name of each such State (or OAPI), the number of the parent title or parent application and the date of grant of the parent title or filing of the parent application;
 - (vi) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI;
 - (vii) If, in Box No. VI, the earlier application is an ARIPO application: in such case, write "Continuation of Box No. VI", specify the number of the item corresponding to that earlier application and indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed.
2. If, with regard to the precautionary designation statement contained in Box No. V, the applicant wishes to exclude any State(s) from the scope of that statement: in such case, write "Designation(s) excluded from precautionary designation statement" and indicate the name or two-letter code of each State so excluded.

3. If the applicant claims, in respect of any designated Office, the benefits of provisions of the national law concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty: in such case, write "Statement concerning non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty" and furnish that statement below.

Continuation of Box No. II

Novartis AG is applicant for all designated States with the exception of: AT (Austria)
US (USA)

Continuation of Box No. III

Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. is applicant for AT (Austria) only.

Box No. VI PRIORITY CLAIM					☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box
Filing Date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:			
		national application: country	regional application: regional Office	international application: receiving Office	
item (1) 12 April 2000 (12.04.00)	60/198,742	US			
item (2)					
item (3)					

☐ The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of the present international application is the receiving Office) identified above as item(s): _____

* Where the earlier application is an ARIPO application, it is mandatory to indicate in the Supplemental Box at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)). See Supplemental Box.

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY		
Choice of International Searching Authority (ISA) (If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used): ISA/	Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)	

Box No. VIII CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING	
This international application contains the following number of sheets: request : 5 description (excluding sequence listing part) : 20 claims : 4 abstract : 1 drawings : 0 sequence listing part of description : 0 Total number of sheets : 30	This international application is accompanied by the item(s) marked below: 1. ☒ fee calculation sheet 2. ☒ separate signed power of attorney 3. ☒ copy of general power of attorney; reference number, if any: AV 36671 + 37586 4. ☐ statement explaining lack of signature 5. ☒ priority document(s) identified in Box No VI as item(s): (1) 6. ☐ translation of international application into (language): 7. ☐ separate indications concerning deposited microorganisms or other biological material 8. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form 9. ☐ other (specify):
Figure of the drawings which should accompany the abstract: —	Language of filing of the international application: English

Box No. IX SIGNATURE OF APPLICANT OR AGENT	
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request) In the name of the applicants The representative  BECKER, Konrad, AV 36671 + 37586 27.03.2001	

For receiving Office use only		
1. Date of actual receipt of the purported international application:	10.04.01	10 APR 2001
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA/	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

Date of receipt of the record copy by the International Bureau:	For International Bureau use only
---	-----------------------------------

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 October 2001 (18.10.2001)

PCT

(10) International Publication Number
WO 01/76574 A2

- (51) International Patent Classification⁷: A61K 31/00 (74) Agent: BECKER, Konrad; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, Patent & Trademark Department, CH-4002 Basel (CH).
- (21) International Application Number: PCT/EP01/04116
- (22) International Filing Date: 10 April 2001 (10.04.2001) (81) Designated States (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, ~~CC~~ CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/196,742 12 April 2000 (12.04.2000) US (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Applicant (*for all designated States except AT, US*): NOVARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (71) Applicant (*for AT only*): NOVARTIS-ERFINDUNGEN VERWALTUNGSGESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; Brunnstrasse 59, A-1230 Vienna (AT).
- (72) Inventor; and
- (75) Inventor/Applicant (*for US only*): STEELE, Ronald, Edward [US/US]; 101 Naughtright Road, Long Valley, NJ 07853 (US).
- Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 01/76574 A2

(54) Title: COMBINATION OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical composition, of (i) an aldosterone synthase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof either alone or in combination with (ii) an AT₁-receptor antagonist combined with a diuretic, or in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof and (iii) a pharmaceutically acceptable carrier.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 4-31394A/USN	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 5 below.	
International application No. PCT/EP 01/04116	International filing date (day/month/year) 10/04/2001	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 12/04/2000
Applicant NOVARTIS AG		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 9 sheets.
☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☒ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☐ the text is approved as submitted by the applicant.

☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

NOVEL MEDICAL USE OF ALDOSTERONE SYNTHASE INHIBITORS ALONE OR IN COMBINATION WITH AT1-RECEPTOR ANTAGONISTS

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 36.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☐ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

☒ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/04116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61K31/4196 A61K31/437 A61K31/5685 A61K45/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, MEDLINE, EMBASE, SCISEARCH, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	S.BUDAVARI EDITOR: "The Merck Index, 12th Edition", MERCK & CO., INC., WHITEHOUSE STATION, N.J., U.S.A. XP002178362 page 105, paragraph 667 page 666, paragraph 3969	1,4,5,8,9
X	US 5 252 565 A (PEET NORTON P ET AL) 12 October 1993 (1993-10-12) column 1, line 10-49 column 3, line 30-36	1,7-9
X	US 5 906 987 A (CHWALISZ KRISTOF ET AL) 25 May 1999 (1999-05-25) column 3, line 22-45 column 9, line 14-32 examples 4,5 claims 1,20	1,7-9
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

A document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 February 2002

Date of mailing of the international search report

25 02 2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bazzanini, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/04116

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 03180 A (FERGUSON MARK WILLIAM JAMES ;UNIV MANCHESTER (GB); ASHCROFT GILLIA) 29 January 1998 (1998-01-29) claims 1,14,18,21 ---	1
X	US 5 972 921 A (HALONEN KAIJA ET AL) 26 October 1999 (1999-10-26) claims 1,2,8 ---	1,4,5, 7-9
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 1997, no. 07, 31 July 1997 (1997-07-31) & JP 09 071586 A (YAMANOUCHI PHARMACEUT CO LTD), 18 March 1997 (1997-03-18) abstract ---	1,7-9
A	---	4,5
A	MASATO H ET AL: "ALGAAS/GAAS/INGAAS DOUBLE-DOPED QUANTUM-WELL HEMTS FOR LOW DISTORTION AMPLIFIER" EXTENDED ABSTRACTS OF THE INTERNATIONAL CONFERENCE ON SOLID STATE DEVICES AND MATERIALS, JAPAN SOCIETY OF APPLIED PHYSICS, TOKYO, JA, 29 August 1993 (1993-08-29), pages 715-717, XP000409466 page 703, left-hand column, paragraph 3 -page 704, column 3, paragraph 1 table IX ---	1-10
A	WO 00 02543 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;NOVARTIS AG (CH); GASPARO MARC DE (C) 20 January 2000 (2000-01-20) claims 1,5 ---	1-10
A	FR 2 766 821 A (SANOFI SA) 5 February 1999 (1999-02-05) page 2, line 21-33 ---	1-10
A	WO 99 45779 A (SMITHKLINE BEECHAM CORP ;VENKATESH GOPADI M (US)) 16 September 1999 (1999-09-16) claims 1,2,10-18 ---	1-10
A	MAKINO N ET AL: "Regression of Hypertrophy After Myocardial Infarction is Produced by the Chronic Blockade of Angiotensin Type 1 Receptor in Rats" JOURNAL OF MOLECULAR AND CELLULAR CARDIOLOGY, XX, XX, vol. 28, no. 3, 1996, pages 507-517, XP002106098 ISSN: 0022-2828 abstract page 513, right-hand column, line 1 -page 514, left-hand column, line 2 ---	1-10

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/04116

3

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	HAGMANN M ET AL: "SC-52458, an orally active angiotensin II-receptor antagonist: Inhibition of blood pressure response to angiotensin II challenges and pharmacokinetics in normal volunteers." JOURNAL OF CARDIOVASCULAR PHARMACOLOGY, vol. 29, no. 4, 1997, pages 444-450, XP001053467 ISSN: 0160-2446 abstract	1-10
A	MAXFIELD E K ET AL: "Angiotensin II receptor blockade improves nerve function, modulates nerve blood flow and stimulates endoneurial angiogenesis in streptozotocin-diabetic rats." DIABETOLOGIA, vol. 36, no. 12, 1993, pages 1230-1237, XP001053448 ISSN: 0012-186X abstract page 1235, right-hand column, paragraph 2	1-10
P,A	VIIIGIMAA M ET AL: "Tasosartan and hydrochlorothiazide as combination therapy in the treatment of severe essential hypertension: Comparison with enalapril." CARDIOVASCULAR DRUGS AND THERAPY, vol. 14, no. 4, August 2000 (2000-08), pages 447-449, XP001053452 ISSN: 0920-3206 page 447, left-hand column, paragraph 1 page 448, right-hand column, paragraph 2	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04116

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5252565	A	12-10-1993	AT 124952 T 15-07-1995
			AU 636023 B2 08-04-1993
			AU 7378491 A 03-10-1991
			CA 2038985 A1 03-10-1991
			CN 1055365 A 16-10-1991
			DE 69111108 D1 17-08-1995
			DE 69111108 T2 18-01-1996
			EP 0450515 A2 09-10-1991
			ES 2077097 T3 16-11-1995
			FI 911529 A 03-10-1991
			HU 57232 A2 28-11-1991
			IE 911062 A1 09-10-1991
			JP 3058710 B2 04-07-2000
			JP 4253994 A 09-09-1992
			KR 186004 B1 01-04-1999
			KR 195376 B1 15-06-1999
			KR 195377 B1 15-06-1999
			NO 911236 A 03-10-1991
			NZ 237559 A 28-04-1993
			PT 97202 A 29-11-1991
			ZA 9102235 A 24-12-1991
US 5906987	A	25-05-1999	AU 6693898 A 29-09-1998
			WO 9840075 A1 17-09-1998
WO 9803180	A	29-01-1998	AU 734465 B2 14-06-2001
			AU 3628897 A 10-02-1998
			CA 2261263 A1 29-01-1998
			EP 0930876 A2 28-07-1999
			WO 9803180 A2 29-01-1998
			JP 2000515523 T 21-11-2000
			ZA 9706480 A 22-01-1999
US 5972921	A	26-10-1999	AU 1489799 A 05-07-1999
			BR 9813534 A 14-11-2000
			CN 1281361 T 24-01-2001
			EE 200000346 A 15-10-2001
			EP 1043993 A2 18-10-2000
			WO 9930708 A2 24-06-1999
			HU 0100762 A2 28-08-2001
			NO 20002960 A 14-08-2000
			PL 341653 A1 23-04-2001
			US 6316431 B1 13-11-2001
JP 09071586	A	18-03-1997	NONE
WO 0002543	A	20-01-2000	AU 5034999 A 01-02-2000
			BR 9912021 A 03-04-2001
			CN 1312715 T 12-09-2001
			WO 0002543 A2 20-01-2000
			EP 1096932 A2 09-05-2001
			NO 20010113 A 09-03-2001
			SK 312001 A3 11-06-2001
FR 2766821	A	05-02-1999	FR 2766821 A1 05-02-1999
			AU 8868498 A 22-02-1999
			WO 9906398 A1 11-02-1999

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/04116

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9945779	A	16-09-1999	AU 2890999 A	27-09-1999
			BR 9908691 A	26-12-2000
			CN 1299235 T	13-06-2001
			EP 1061803 A1	27-12-2000
			NO 20004502 A	07-11-2000
			PL 343411 A1	13-08-2001
			TR 200002646 T2	22-01-2001
			WO 9945779 A1	16-09-1999
			ZA 9901922 A	13-09-1999

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two countries are designated, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ _____

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty.

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty and hereby elects all eligible States (except where otherwise indicated).

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference 4-31394A/USN
International application No. PCT/EP 01/04118	International filing date (day/month/year) 10 April 2001 (10.04.01)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 12 April 2000 (12.04.00)
Title of invention Combination of Organic Compounds		
Box No. II APPLICANT(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No.: +4161 324 11 11 Facsimile No.: +4161 322 75 32 Teleprinter No.:
State (that is, country) of nationality: CH	State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) Novartis-Erfindungen Verwaltungsgesellschaft m.b.H. Brunner Strasse 59 1230 Vienna AT		
State (that is, country) of nationality: AT	State (that is, country) of residence: AT	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) STEELE, Ronald Edward 101 Naughtright Road Long Valley, NJ 07853 US		
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US	
☐ Further applicants are indicated on a continuation sheet.		

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCEThe following person is ☒ agent ☐ common representativeand ☒ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination.☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked.☐ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation.
The address must include postal code and name of country.)BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
4002 Basel
CH

Telephone No.:

+4161 324 11 11

Facsimile No.:

+4161 322 75 32

Teleprinter No.:

☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.**Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION**

Statement concerning amendments:*

1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of:

☒ the international application as originally filedthe description ☐ as originally filed☐ as amended under Article 34the claims ☐ as originally filed☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement)☐ as amended under Article 34the drawings ☐ as originally filed☐ as amended under Article 342. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed.3. ☐ The applicant wishes the start of the international preliminary examination to be postponed until the expiration of 20 months from the priority date unless the International Preliminary Examining Authority receives a copy of any amendments made under Article 19 or a notice from the applicant that he does not wish to make such amendments (Rule 69.1(d)). (This checkbox may be marked only where the time limit under Article 19 has not yet expired.)

* Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.

Language for the purposes of international preliminary examination: English☒ which is the language in which the international application was filed.☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search.☒ which is the language of publication of the international application.☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.**Box No. V ELECTION OF STATES**

The applicant hereby elects all eligible States (that is, all States which have been designated and which are bound by Chapter II of the PCT)

excluding the following States which the applicant wishes not to elect:

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | | |
|----|---|---|--------|
| 1. | translation of international application | : | sheets |
| 2. | amendments under Article 34 | : | sheets |
| 3. | copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | sheets |
| 4. | copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | sheets |
| 5. | letter | : | sheets |
| 6. | other (specify) | : | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received not received

☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐
☐	☐

The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|---|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 4. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ separate signed power of attorney | 5. ☐ nucleotide and/or amino acid sequence listing in computer readable form |
| 3. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any. | 6. ☒ other (specify): 1 copy of the Form PCT/IB 306 showing the change of address |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants
The representative

H. Becker

01.11.2001

BECKER, Konrad, AV 36871 + 37586

For International Preliminary Examining Authority use only

- | | |
|--|---|
| 1. Date of actual receipt of DEMAND: | |
| 2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b): | |
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply. | ☐ The applicant has been informed accordingly. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the period of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 80.5. | |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 82. | |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand for international preliminary examination

International application No. PCT/EP 01/04116		For International Preliminary Examining Authority use _____	
Applicant's or agent's file reference 4-31394/USN		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
Calculation of prescribed fees			
1. Preliminary examination fee.....		EUR 1533.-	P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 25% of the handling fee.</i>)		EUR 147.-	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR 1680.-	
		TOTAL	
Mode of Payment			
☒ authorization to charge deposit account with the IPEA (see below)			
☐ cash			
☐ cheque			
☐ revenue stamps			
☐ postal money order			
☐ coupons			
☐ bank draft			
☐ other (specify):			
Deposit Account Authorization (this mode of payment may not be available at all IPEAs)			
The IPEA / EP ☒ is hereby authorized to charge the total fees indicated above to my deposit account.			
☒ (this check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the IPEA so permit) is hereby authorized to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above to my deposit account.			
Novartis AG			
2811 0031		01.11.2001	
		 Henriette Brunner	
		 Hans-Rudolf Haus Patent and Trademark Administrators	
Deposit Account Number		Date (day/month/year)	
2811 0031		01.11.2001	
Signature			

A: BECKER, Konrad Novartis AG Corporate Intellectual Property Patent & Trademark Department CH-4002 Basilea Suiza	PCT OPINION ESCRITA (PCT Regla 66)	
	Fecha de Envío (día/mes/año) 11/03/2002	
	RESPUESTA VENCE dentro de 2 meses contados desde la fecha de envío	
Referencia del solicitante o agente 4-31394/USN	Fecha de presentación Internacional (día/mes/año)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Solicitud Internacional No. PCT/EP 01/04118	10/04/2001	12/04/2000
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K31/00		
Solicitante NOVARTIS AG et al.		

1. Esta opinión escrita es la primera expedida por esta Autoridad encargada del Examen Preliminar Internacional.
2. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:
 - I. ☒ Base de la opinión
 - II. ☐ Prioridad
 - III. ☒ El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial
 - IV. ☐ Falta de unidad de invención
 - V. ☒ Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(II) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial; citaciones y explicaciones que soportan dicha declaración
 - VI. ☐ Ciertos documentos citados
 - VII. ☐ Ciertos defectos en la solicitud internacional
 - VIII. ☐ Ciertas observaciones en la solicitud internacional
3. El solicitante está invitado a darle respuesta a esta opinión
 - Cuándo?** Ver el tiempo límite indicado anteriormente. El solicitante podrá solicitar una prórroga antes del vencimiento de este término, ver regla 66.2 (d)
 - Cómo?** Al suministrar una respuesta escrita, acompañada cuando sea apropiado de modificaciones de acuerdo con la regla 66.3. Para la forma e idioma de las modificaciones, ver regla 66.8 y 66.9.
 - Adicionalmente:** Para una oportunidad adicional para someter modificaciones ver regla 66.4
Para la obligación del examinador de considerar modificaciones y/o argumentos ver regla 66.4b1
Para una comunicación informal con el examinador ver regla 66.6
- Si no se presenta una respuesta, el informe del examen preliminar internacional será establecido con base en esta opinión.
4. La fecha final para la cual el informe del examen preliminar internacional debe ser establecido conforme a la regla 69.2 es: 12/08/2002.

Nombre y dirección de la autoridad encargada del examen preliminar internacional:	Oficial Autorizado/ Examinador
Oficina de Patentes Europea D-80298 Munich Tel: +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465	Oficial de formalidades (Incluyendo prorrogas de términos) Teléfono: (+49- 89) 2399 2828

I. Base del Informe

1. La base de esta opinión escrita es la solicitud de patente como fue presentada originalmente.

III. El no-establecimiento de opinión en relación con la novedad, nivel inventivo y aplicación industrial

2. La pregunta de si la presente invención reivindicada aparenta ser novedosa, si tiene altura inventiva, o es aplicable industrialmente no ha sido ni será materia del examen preliminar internacional (Art. 34 (a) (i) (ii) PCT; ver también el informe de búsqueda internacional) en relación a:

2.1 Solicitudes que tienen una pluralidad de reivindicaciones independientes innecesarias (generalmente no más de 1 reivindicación independiente en la misma categoría es necesaria; Art. 6 PCT);

2.2 Materia que no ha sido objeto de búsqueda internacional. (Art. 17 (2) (a), Regla 66.1 (e) PCT)

2.2.1 Que la materia reivindicada esté conforme a la Regla 39.1 PCT,

2.2.2 Solicitudes donde la memoria descriptiva, las reivindicaciones, o los dibujos no cumplen con los requerimientos prescritos en tal magnitud que no se haya podido llevar a cabo una búsqueda significativa.

2.3 Que la materia reivindicada esté conforme a la Regla 67.1 PCT.

V. Declaración motivada conforme a la Regla 66.2 (a)(ii) con relación a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial

3. Si fuera llevado a cabo el examen internacional preliminar (ver el punto III), se señala lo siguiente:

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención, tal como es reivindicada, en por lo menos una de sus reivindicaciones independientes no aparenta cumplir los criterios mencionados en el Artículo 33 (1) PCT, esto es, no aparenta ser novedosa y/o tener nivel inventivo.

4. Si se presentan modificaciones el Solicitante debe cumplir con los requisitos de la Regla 66.8 PCT e indicar la base de las modificaciones realizadas en la solicitud de patente original (Art. 34 (2) (b) PCT) de lo contrario, estas modificaciones no serán tenidas en cuenta para efecto del examen preliminar internacional.

Se le llama la atención al solicitante respecto a que si la solicitud contiene una pluralidad de reivindicaciones independientes injustificadas no se llevará a cabo el examen de ninguna de las reivindicaciones.

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

keine Antwort

PCT

To:

BECKER, Konrad
Novartis AG
Corporate Intellectual Property
Patent & Trademark Department
CH-4002 Basel
SUISSE

P + TM Dept.

WRITTEN OPINION 13 März 2002

(PCT Rule 45)

APPL	M/D	F/L	PS/TS

Kopien: 8/4

Date of mailing
(day/month/year)

11/03/2002

Applicant's or agent's file reference

4-31394A/USN

REPLY DUE

within 2 / 00 months/days
from the above date of mailing

International application No.

PCT/EP 01/ 04116

International filing date (day/month/year)

10/04/2001

Priority date (day/month/year)

12/04/2000

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

A61K31/00

Applicant

NOVARTIS AG et al.

1. This written opinion is the first drawn up by this International Preliminary Examining Authority.

2. This opinion contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the opinion
II ☐ Priority
III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV ☐ Lack of unity of invention
V ☒ Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability, citations and explanations supporting such statement
VI ☐ Certain documents cited
VII ☐ Certain defects in the international application
VIII ☐ Certain observations on the international application

3. The applicant is hereby invited to reply to this opinion.

When? See the time limit indicated above. The applicant may, before the expiration of that time limit, request this Authority to grant an extension, see Rule 66.2(d).

How? By submitting a written reply, accompanied, where appropriate, by amendments, according to Rule 66.3. For the form and the language of the amendments, see Rules 66.8 and 66.9.

Also For an additional opportunity to submit amendments, see Rule 66.4. For the examiner's obligation to consider amendments and/or arguments, see Rule 66.4bis. For an informal communication with the examiner, see Rule 66.6.

If no reply is filed, the international preliminary examination report will be established on the basis of this opinion.

4. The final date by which the international preliminary examination report must be established according to Rule 69.2 is: 12/08/2002

Name and mailing address of the IPEA/

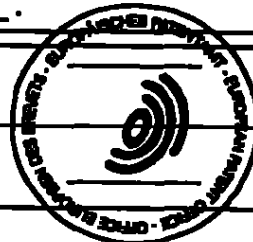


European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+49-89) 2399-4465

Authorized officer

Examiner

Formalities officer
(incl. extension of time limits)
Tel. (+49-89) 2399 2828



I. Basis of the opinion

1. The basis of this written opinion is the application as originally filed.

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

2. The question of whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step, or to be industrially applicable has not been and will not be the subject of the international preliminary examination (Article 34 (4) (a) (i) (ii) PCT; see also international search report) in respect of:

- 2.1 Applications having an unnecessary plurality of independent claims (generally not more than 1 independent claim in the same category is necessary; Article 6 PCT);

- 2.2 unsearched subject-matter (Article 17 (2) (a), Rule 66.1 (e) PCT), e.g.

- 2.2.1 claimed subject-matter under Rule 39.1 PCT,

- 2.2.2 applications where the description, the claims, or the drawings fail to comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful search could have been carried out;

- 2.3 claimed subject-matter under Rule 67.1 PCT.

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability

3. To the extent that the international preliminary examination has been carried out (see item III above), the following is pointed out:

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as claimed in at least one of the independent claims does not appear to meet the criteria mentioned in Article 33 (1) PCT, i.e. does not appear to be novel and/or to involve an inventive step.

4. If amendments are filed, the Applicant must comply with the requirements of Rule 66.8 PCT and indicate the basis in the originally filed application of the amendments made (Article 34 (2) (b) PCT) otherwise these amendments will not be taken into consideration for the establishment of international preliminary examination. The attention of the applicant is drawn to the fact that if the application contains an unjustified plurality of independent claims no examination of any of the claims will be carried out.

**NOVEDOSO USO MEDICO DE INHIBIDORES DE SINTASA DE
ALDOSTERONA SOLOS O EN COMBINACION CON ANTAGONISTAS
DEL RECEPTOR AT-1**

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende:

 (i) un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable solo o en combinación con:

 (ii) un antagonista de receptor AT₁ o un antagonista de
10 receptor AT₁ combinado con un diurético o, en cada caso, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y

 (iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable.

 La invención se refiere además a un método para la prevención de, retraso del progreso de, tratamiento de una
15 enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

 (a) hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea y restenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

20 (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades cardiacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión
25 dislipidéica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y

remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión; y

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión, que
5 comprende administrar la composición farmacéutica de la presente invención.

En una modalidad preferida la presente invención se refiere a un método de prevención de, retraso del progreso de o tratamiento de disfunción endotelial con o sin hipertensión que comprende
10 administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo el hombre, que lo necesite una cantidad efectiva de un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

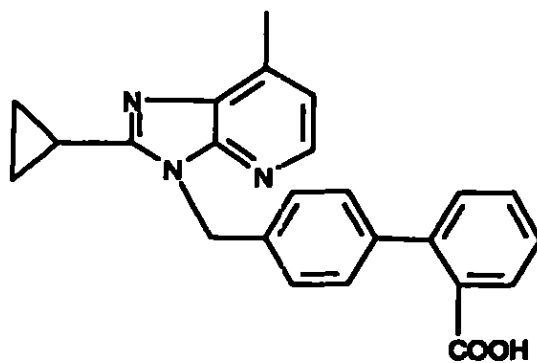
Se entiende que los antagonistas del receptor AT₁ (llamados también antagonistas del receptor de angiotensina II) son aquellos
15 ingredientes activos que se unen al receptor AT₁ subtipo del receptor de angiotensina II, pero no resulta en activación del receptor. Como consecuencia de la inhibición del receptor AT₁, estos antagonistas pueden, por ejemplo, ser empleados como antihipertensivos o para tratar insuficiencia cardiaca congestiva.

20 La clase de antagonistas de receptor AT₁ comprende compuestos que tienen aspectos estructurales diferenciales, esencialmente preferidos son los no peptídicos. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartan, losartan, candesartan, eprosartan,
25 irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la

designación E-1477 de la siguiente fórmula:

5

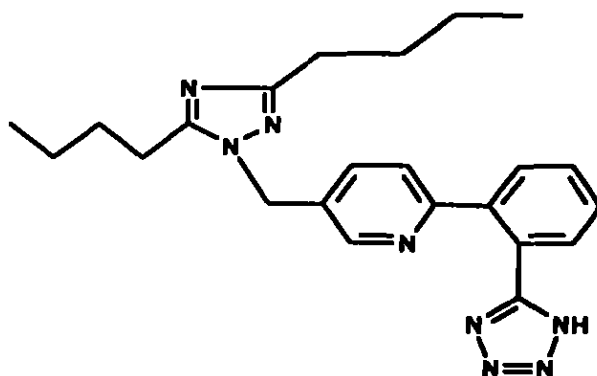
10



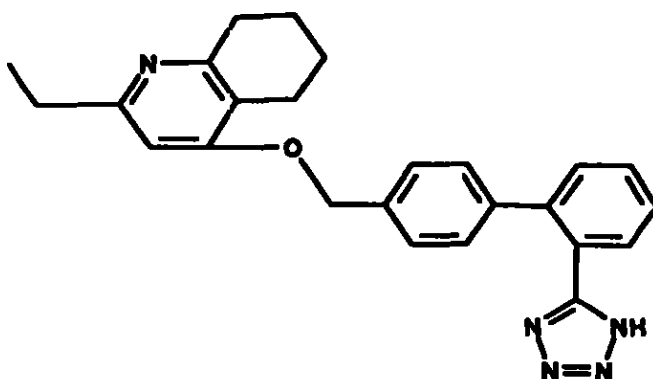
15 el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula:

20

25



30 y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de la siguiente fórmula:



o, en cada caso, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

Los antagonistas de receptor AT_1 preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, el más preferido es valsartan o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

5 Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clorotalidón. El más preferido es hidroclorotiazida.

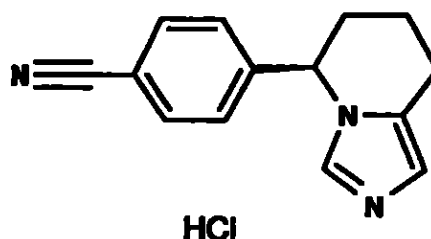
10 El inhibidor de sintasa de aldosterona es una enzima que convierte corticosterona en aldosterona para mediante la hidroxilación de corticosterona formar 18-OH-corticosterona y 18-OH-corticosterona a aldosterona. La clase de inhibidores de sintasa aldosterona conocidos para ser aplicados para el tratamiento de hipertensión y aldosteronismo primario comprende inhibidores de
15 sintasa de aldosterona tanto esteroidales como no esteroidales, siendo los últimos los más preferidos.

Se da preferencia a inhibidores de sintasa de aldosterona disponibles comercialmente o aquellos inhibidores de sintasa de aldosterona que han sido aprobados por las autoridades de salud.

20 La clase de inhibidores de sintasa de aldosterona comprende compuestos que tienen aspectos estructurales diferenciales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores de aromatasa no esteroideal anastrozol, fadrozol (incluyendo el (+)-enantiómero del
25 mismo), así como también el inhibidor de aromatasa esteroideal

exemestan, o, en cada caso donde es aplicable, una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable.

El inhibidor de sintasa de aldosterona no esteroidal más preferido es el (+)-enantiómero del hidrocloruro de fadrozol
5 (Patentes de E. U. 4,617,307 y 4,889,861) de la fórmula:



De manera sorprendente, las composiciones farmacéuticas de
10 acuerdo con la presente invención exhiben un efecto terapéutico benéfico, especialmente uno sinérgico (= más que aditivo), además beneficios que resultan del tratamiento combinado tales como una prolongación sorprendente de eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico y efectos benéficos sorprendentes en
15 enfermedades y condiciones asociadas con inhibidores de receptores AT₁ o sintasa de aldosterona, respectivamente.

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden ser usadas para la prevención de, el retraso en el progreso de, y tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del
20 grupo que consiste de:

(a) hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea y

restenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidéica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión; y

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión.

La persona experta en la técnica pertinente está capacitada completamente para seleccionar un modelo relevante de prueba con animal para probar las indicaciones terapéuticas y efectos benéficos indicados hasta aquí y posteriormente en la presente.

Estos efectos benéficos pueden, por ejemplo, ser demostrados en el modelo de prueba como se describe por G. Jeremic y colaboradores en J. Cardiovasc. Pharmacol. 27:347-354, 1996.

20 Diseño del Estudio

En el estudio a ser realizado, se utilizó oclusión permanente de arteria coronaria (CAO) en ratas como un modelo de infartación aguda al miocardio. Los experimentos se llevan a cabo con 5 grupos de tratamiento caracterizados por los siguientes aspectos:

25 • animales operados simulados

- CAO + vehículo
- CAO + valsartan
- CAO + inhibidor de sintasa de aldosterona
- CAO + antagonista de receptor AT_1 + inhibidor de sintasa de aldosterona.

Se pueden aplicar las siguientes dosis y vías de administración:

Por ejemplo, para el valsartan antagonista de receptor AT_1 ,

- a) -3d a +2d: inyecciones s.c. de 2.5 mg/kg BW/12 h
- 10 b) +3d a +28d: s.c. minibombas osmóticas Alza 5 mg/kg/d

Para el (+)-enantiómero del hidrocloreto de fadrozol:
Minibombas osmóticas Alza 0.4 mg/kg/d.

Durante el estudio se midieron las siguientes variables:

- tamaño del infarto,
- 15 • volumen de la cámara LV,
- densidad del colágeno intersticial y perivascular en miocardio LV de duplicado,
- contenido de proteína en COL-I y COL-III en miocardio LV de duplicado mediante western blot,
- 20 • área de sección transversal de cardiomiocitos y longitud en secciones de miocardio LV,
- concentraciones en plasma de Ang II y aldosterona,
- concentración de sodio, potasio y aldosterona en orina,
- presión sanguínea en animales conscientes,
- 25 • presión sanguínea en LV y carótida en animales anestesiados.

Metodología

Tamaño de Infarto: se tiñeron secciones histológicas transversales de seis μm de espesor del ventrículo izquierdo con tetrazolio nitroazul y adquiridos mediante una cámara de vídeo (Sony) B/W XC-77CE CCD. La imagen resultante se procesa en un sistema de análisis de imagen KS 300 (Carl Zeiss Vision) utilizando un software desarrollado específicamente (Porzio y colaboradores, 1995). Un solo operador ciego para tratamiento define de manera interactiva los límites del septo interventricular, y el área infartada en cada sección es identificada semiautomáticamente como el área de tejido ventricular no teñido. El software calcula automáticamente para cada componente de la sección ventricular definido como la cámara, septo, área infartada, pared de LV infartada y pared de LV viable, un conjunto de parámetros geométricos (Porzio y colaboradores, 1995).

Histología: Se fijan corazones in situ, mediante perfusión retrógrada con formaldehído al 4% regulado después de detener en diástole mediante inyección i.v. de KCl 0.5 M. Después de la fijación, el ventrículo izquierdo (LV) y la pared libre del ventrículo derecho se pesan por separado; se mide el diámetro más largo del LV con un calibrador. Las secciones histológicas del LV se tiñen con hematoxilina & eosina para examen cualitativo y para cuantificar el área de sección transversal de cardiomiocitos con una rutina de análisis de imagen semi-automatizada. Se evalúa la deposición de colágeno intersticial en LV en secciones teñidas rojo

Sirius con una rutina de análisis de imagen semi-automatizada (Masson y colaboradores, 1998).

Contenido de colágeno en miocardio de duplicado de LV: El tejido de LV en el miocardio de duplicado es homogeneizado, 5
sujeto a electroforesis SDS-PAGE y electro-blotted sobre membrana de nitrocelulosa. Las manchas se exponen a anticuerpos primarios, es decir, antisuero de colágeno tipo I o tipo III (Chemicon) anti-rata de conejo. Los anticuerpos primarios se reconocen por anticuerpos secundarios conjugados con fosfatasa 10
alcalina (para colágeno tipo I) o peroxidasa (colágeno tipo III).

Volumen de la cámara ventricular izquierda: El volumen de la cámara de LV se determina en corazones detenidos en diástole (KCl) y se fijan en formalina bajo una presión hidrostática equivalente a la presión diastólica final de LV medida. Se inserta 15
una varilla métrica al LV para medir la longitud interna del LV. Los diámetros transversales de la cámara del LV se miden en dos secciones transversales de 1 mm de espesor cerca de la base y el ápice del ventrículo (Jeremic y colaboradores, 1998). El volumen de la cámara se calcula a partir de una ecuación que integra los 20
diámetros transversales y longitud interior.

Hemodinámicas Sistémica y Ventricular Izquierda: Un transductor de presión de micropunta (Millar SPC-320) conectado a una grabadora (Windograf, Gould Electronics) se inserta en la arteria carótida derecha para registrar las presiones sanguíneas 25
sistólica y diastólica. El transductor de presión se hace avanzar en

el LV para medir las presiones sistólica de LV (LVSP) y diastólica final (LVEDP), la primera derivada de presión de LV con respecto al tiempo (+dP/dt) e Índice del corazón.

Presión sanguínea no invasiva: La presión sanguínea
5 sistólica e Índice del corazón se miden mediante el método de doblez de cola (Letica LE 5002) en ratas concientes.

Electrolitos de orina, hormonas: Las ratas se alojan individualmente en jaulas metabólicas y se colecta orina en 24 h en 1 ml de HCl 6N. Se mide la ingesta de agua. Se extraen
10 catecolaminas de orina en columnas Bondelut C₁₈ (Varian), se separan mediante HPLC (columna analítica Apex-II C18 de 50x4.5 mm, 3 µm, Cromatografía de Jones) y se cuantifica con un detector electroquímico (Coulochem II, ESA) (Goldstein y colaboradores, 1981). Se determinan aldosterona de plasma y orina, y
15 angiotensina II de plasma con radioinmunoensayos específicos (Aldoctk-2, DiaSorin y Angiotensina II, Nichols Diagnostics). Se miden sodio y potasio en orina mediante fotometría de flama.

Tamaño de muestra

10 animales analizables en cada grupo de tratamiento son
20 suficientes para detectar diferencias significativas biológicamente. Solamente las ratas con un tamaño de infarto de por lo menos 10% del área de la sección de LV se incluyen en el análisis final.

En consecuencia, la composición de la presente invención puede ser usada para la prevención de, retraso en el progreso de, y
25 tratamiento de supervivencia posterior a infarto al miocardio (MI).

Disfunción endotelial se reconoce como un factor crítico en enfermedades vasculares. El endotelio juega un papel bimodal como la fuente de varias hormonas o subproductos con efectos opuestos: vasodilatación y vasoconstricción, inhibición o promoción de crecimiento, fibrinólisis o trombogénesis, producción de agentes antioxidantes u oxidantes. Los animales hipertensos predispuestos genéticamente con disfunción endotelial constituyen un modelo válido para evaluar la eficacia de una terapia cardiovascular.

La disfunción endotelial se caracteriza, por ejemplo, por tensión oxidativa incrementada, causando óxido nítrico disminuido, factores involucrados en la coagulación o fibrinólisis incrementados tales como inhibidor-1 de activación de plasminógeno (PAI-1), factor de tejido (TF), activador de plasminógeno de tejido (tPA), moléculas de adhesión incrementadas tales como ICAM y VCAM, factores de crecimiento incrementados tales como bFGF, TGF β , VEGF, todos los factores que causan el crecimiento de la célula, inflamación y fibrosis.

El tratamiento por ejemplo de disfunción endotelial puede ser demostrado en la siguiente prueba:

Material y métodos

SHR machos de 20-24 semanas de edad, comprados de RCC Ltd. (Fullingsdorf, Suiza), se mantuvieron en una habitación con temperatura y luz controladas con libre acceso a comida para ratas y agua de la llave. El experimento se realiza de acuerdo con la guía de NIH y aprobado por la oficina de Canton Veterinary (Bew

161, Kantonales Veterinäramt, Liestal, Suiza). Todas las ratas se tratan con el inhibidor de sintasa de NO L-NAME (Sigma Chemicals) administrado en agua para beber (50 mg/l) durante 12 semanas. La dosis diaria promedio de L-NAME calculada a partir del agua consumida fue de 2.5 mg/kg/d (rango 2.1-2.7).

Las ratas se dividen en 5 grupos: grupo 1, control (n = 40); Grupo 2, valsartan (5 mg/kg/d; n = 40); Grupo 3, el (+)-enantiómero del hidrocloreuro de fadrozol (n = 30); Grupo 4, una combinación del (+)-enantiómero del hidrocloreuro de fadrozol y valsartan (5 mg/kg/d; n = 30); y Grupo 5, valsartan (50 mg/kg/d; n = 30). Las drogas se administran en fluido para beber. El efecto presor de Ang II a 1 mg/kg obtenido en ratas normotensivas de controles se reduce en 49% y 73% después de tratamiento con valsartan 5 y 50 mg/kg/d, respectivamente (Gervais y colaboradores, 1999). La respuesta a Ang I inyectada en ratas Wistar Kyoto tratadas previamente con el (+)-enantiómero del hidrocloreuro de fadrozol o valsartan 5 mg/kg/d es similar.

El peso corporal se mide cada semana. La presión sanguínea sistólica y régimen del corazón se registran mediante pletismografía de doblez de cola 3 y 2 semanas antes de comenzar el estudio y 2 semanas después de la administración de la droga. La orina se recoge en un periodo de 24 horas de ratas mantenidas en jaulas (metabólicas) individuales la semana antes de comenzar el tratamiento y en las semanas 4 y 12 para medición de volumen y determinación de proteína, creatinina, sodio y potasio usando

métodos de laboratorio normales. Al mismo tiempo, se retiran muestras de puntos, sangre del plexo retroorbital (máximo 1 ml) para ensayos de creatinina, Na^+ y K^+ .

Se sacrifican diez ratas de cada grupo a las cuatro semanas para recolección de hígado y corazón para análisis morfológicos. Las ratas restantes se sacrifican a las 12 semanas. Se registra los pesos de corazón e hígado. Se realiza la toma de muestras de sangre terminal en EDTA al 5% en las semanas 4 (estudio de morfometría) y 12 (final del estudio) para aldosterona, determinación mediante radioinmunoensayo usando equipo de aldosterona-RIA de cubre-cuenta de DPC (Bühlmann, Suiza).

Análisis estadístico:

Todos los datos están expresados como la media $\pm$ SEM. El análisis estadístico se realiza usando un ANOVA de un sentido, seguido por una prueba de rango múltiple de Duncan y una prueba de Newman-Keuls, para comparación entre los diferentes grupos. Los resultados con un valor de probabilidad de menos de 0.05 son profundamente significativos estadísticamente.

Una mejoría de regresión de aterosclerosis sin afectar los niveles de lípidos en suero puede, por ejemplo, ser demostrada utilizando el modelo animal como se describe por H. Kano y colaboradores en Biochemical and Biophysical Research Communications 259, 414-419 (1999).

Que los compuestos o combinaciones de acuerdo con la presente invención pueden ser usados para la regresión de una

aterosclerosis inducida con dieta de colesterol, puede ser demostrado utilizando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por C. Jiang y colaboradores en Br. J. Pharmacol, (1991), 104, 1033-1037.

5 Que los compuestos o combinaciones de acuerdo con la presente invención pueden ser usados para el tratamiento de insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, puede ser demostrado utilizando el modelo de prueba descrito, por ejemplo, por D. Cohen y colaboradores en Journal of Cardiovascular
10 Pharmacology, 32: 87-95 (1998).

Beneficios adicionales cuando se aplica la composición de la presente invención son que se pueden usar dosis menores de las drogas individuales a ser combinadas de acuerdo con la presente invención para reducir la dosificación, por ejemplo, que las
15 dosificaciones necesitan no solamente ser menores con frecuencia sino ser aplicadas también menos frecuentemente, o pueden ser usadas con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados.

20 Lo más sorprendente es el hallazgo experimental de que la administración combinada de la combinación de acuerdo con la presente invención resulta en un efecto benéfico, especialmente sinérgico, terapéutico, pero también en beneficios que resultan del tratamiento combinado y efectos benéficos sorprendentes además
25 en comparación con una monoterapia aplicando solamente uno de

los compuestos farmacéuticamente activos usados en las combinaciones descritas en al presente.

En particular, lo más sorprendente es el hallazgo experimental de que la combinación de la presente invención resulta en un efecto terapéutico, especialmente sinérgico, benéfico, pero también en beneficios que resultan del tratamiento combinado tal como una prolongación sorprendente de eficacia, una variedad más amplia de tratamiento terapéutico y efectos benéficos sorprendentes en enfermedades y condiciones como se especifica hasta aquí en la presente o más adelante en la presente.

Beneficios adicionales cuando se aplica la composición de la presente invención son que se pueden usar dosis menores de las drogas individuales a ser combinadas de acuerdo con la presente invención para reducir la dosificación, por ejemplo, que las dosificaciones necesitan no solamente ser menores con frecuencia sino ser aplicadas también menos frecuentemente, o pueden ser usadas con el fin de disminuir la incidencia de efectos secundarios. Esto de acuerdo con los deseos y requerimientos de los pacientes a ser tratados.

Los resultados de los estudios muestran claramente que la composición de acuerdo con la presente invención puede ser usada para la prevención de, retraso del progreso de, tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

(a) hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica,

restenosis después de angioplastia transluminal percutánea y
restenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X,
diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal,
5 por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo,
supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades
cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión
dislipidéica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y
remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de
10 la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas
con o sin hipertensión; y

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión.

Las composiciones de la presente invención pueden ser
usadas también para la prevención y retraso del progreso y de
15 preferencia el tratamiento de otras enfermedades.

Una composición preferida comprende la combinación del (+)-
enantiómero del hidrocloreuro de fadrozol y valsartan o valsartan
combinado con hidroclorotiazida.

De preferencia, las cantidades conjuntamente efectivas
20 terapéuticamente de un antagonista de receptor AT₁ o de un
antagonista de receptor AT₁ combinado con un diurético, en cada
caso, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable y un
inhibidor de sintasa de aldosterona en forma libre o de sal
farmacéuticamente aceptable pueden ser administrados
25 simultáneamente o de manera secuencial en cualquier orden, de

manera separada o en una combinación fijada.

Además, la invención se refiere a un método para la prevención de, retraso del progreso de, tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

5 (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea y restenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

10 (b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidéica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y
15 remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión; y

20 (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión, que comprende administrar a un animal de sangre caliente, incluyendo al hombre, una cantidad efectiva terapéuticamente de un inhibidor de sintasa de aldosterona en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable ya sea solo o en combinación con un antagonista de receptor AT_1 o en combinación con un antagonista de receptor AT_1 combinado con un diurético, en cada caso, en forma
25 libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

Además, la invención se refiere al uso de una:

(a) composición farmacéutica que comprende:

(i): un antagonista de receptor AT_1 o un antagonista de receptor AT_1 combinado con un diurético o, en cada caso, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,

(ii) un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable y

(iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable; o

(b) un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para la prevención de, retraso del progreso de, tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada de un grupo que consiste de:

(α) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea y restenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

(β) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipidéica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas

con o sin hipertensión; y

(x) disfunción endotelial con o sin hipertensión.

La presente invención se refiere de manera similar a un "paquete de partes", por ejemplo, en el sentido de que los
5 componentes a combinarse de acuerdo con la presente invención pueden ser dosificados independientemente o mediante el uso de combinaciones fijas diferentes con cantidades distintivas de los componentes, es decir, simultáneamente o en puntos de tiempo diferentes. Las partes del paquete de partes pueden entonces, por
10 ejemplo, ser administradas simultáneamente o gradualmente de manera cronológica, es decir en puntos de tiempo diferentes y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del paquete de partes. De preferencia, los intervalos de tiempo se seleccionan de manera que el efecto en la enfermedad o condición
15 tratada en el uso combinado de las partes es más grande que el efecto que sería obtenido mediante el uso de solamente uno cualquiera de los componentes.

La invención se refiere además a un paquete comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención
20 junto con las instrucciones para uso simultáneo, por separado o de manera secuencial.

Estas preparaciones farmacéuticas son para administración enteral, tal como oral, y también rectal o parenteral a homeotermas, con las preparaciones que comprenden el compuesto farmacológico
25 activo ya sea solo o en conjunto con sustancias farmacéuticas

auxiliares de costumbre. Por ejemplo, las preparaciones farmacéuticas consisten desde aproximadamente 0.1% hasta 90%, de preferencia desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 80%, del compuesto activo. Las preparaciones farmacéuticas para administración enteral o parenteral, y también para ocular, están, por ejemplo, en forma de dosis unitarias, tal como tabletas recubiertas, tabletas, cápsulas o supositorios y también ampollas. Estas se preparan en una manera que es conocida per se, por ejemplo utilizando procesos convencionales de mezclado, granulación, solubilización o liofilización. Así, se pueden obtener preparaciones farmacéuticas para uso oral combinando el componente activo con excipientes sólidos, si se desea granular una mezcla que se ha obtenido, y, si se requiere o es necesario, procesar la mezcla o granulado en tabletas o núcleos de tableta recubiertos después de haber agregado sustancias auxiliares adecuadas.

La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tales como el modo de administración, especie homeotérmica, edad y/o condición individual.

Las dosificaciones preferidas para los ingredientes activos de la combinación farmacéutica de acuerdo con la presente invención son dosificaciones terapéuticamente efectivas, especialmente aquellas que están disponibles comercialmente.

Normalmente, en el caso de administración oral, una dosis aproximada diaria desde aproximadamente 1 mg hasta

aproximadamente 360 mg va a ser estimada, por ejemplo, para un paciente de aproximadamente 75 kilogramos de peso.

La dosificación del compuesto activo puede depender de una variedad de factores, tal como el modo de administración, especie
5 homeotérmica, edad y/o condición individual.

El valsartan, como un representante de la clase de antagonistas de receptor AT_1 , será suministrado en la manera de forma de unidad de dosificación adecuada, por ejemplo, una cápsula o tableta, y que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva,
10 por ejemplo, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 320 mg, de valsartan que puede ser aplicado a los pacientes. La aplicación del ingrediente activo puede ocurrir hasta tres veces al día, comenzando por ejemplo con una dosis diaria de 20 mg o 40 mg de valsartan, que aumenta a 80 mg por día y además a 160 mg por
15 día hasta 320 mg por día. De preferencia, el valsartan se aplica dos veces al día con una dosis de 80 mg o 160 mg, respectivamente, cada uno. Las dosis correspondientes pueden ser tomadas, por ejemplo, en la mañana, a mediodía o en la tarde.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención antes descrita;
20 sin embargo, no se pretende restringir el alcance de esta invención de ninguna manera.

Ejemplo de Formulación 1:

Tabletas Recubiertas con Película:

Componentes	Composición por Unidad (mg)	Estándares
Granulación		
Valsartan [= ingrediente activo]	80.00	
Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
Crospovidón	20.00	NF, Ph. Eur
Sílice anhidra coloidal/ dióxido de silicio coloidal/ Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnesio	2.5	NF, Ph. Eur
Mezclado		
Sílice anhidra coloidal/ dióxido de silicio coloidal/ Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/NF
Estearato de magnesio	2.00	NF, Ph. Eur
Recubrimiento		
Agua purificada *)	--	
DIOLACK rojo pálido 00F34899	7.00	
Masa total de tableta	167.00	

*) removida durante el procesamiento.

- 5
- La tableta recubierta con película se fabrica, por ejemplo, como sigue:

Una mezcla de valsartan, celulosa microcristalina,

crospovidón, parte de sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosile 200, dióxido de silicio y estearato de magnesio se mezclan previamente en un mezclador de difusión y después se cierne a través de un molino de cernido. La mezcla resultante se
5 mezcla previamente otra vez en un mezclador de difusión, se compacta en un compactador de rodillo y después se cierne a través de un molino de cernido. A la mezcla resultante, se agrega el resto de la sílice anhidra coloidal/dióxido de silicio coloidal/Aerosile 200 y la mezcla final se hace en un mezclador de difusión. La mezcla
10 total se comprime en una máquina tableteadora giratoria y las tabletas se recubren con una película utilizando Diolack rojo pálido en una charola perforada.

15

20

25

Ejemplo de Formulación 2:

Tabletas recubiertas con película:

Componentes	Composición por Unidad (mg)	Estándares
Granulación		
Valsartan [= ingrediente activo]	160.00	
Celulosa microcristalina/ Avicel PH 102	108.00	NF, Ph. Eur
Crospovidón	40.00	NF, Ph. Eur
Sílice anhidra coloidal/ dióxido de silicio coloidal/ Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnesio	5.00	NF, Ph. Eur
Mezclado		
Sílice anhidra coloidal/ dióxido de silicio coloidal/ Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/NF
Estearato de magnesio	4.00	NF, Ph. Eur
Recubrimiento		
Café claro opadry 00F33172	7.00	
Masa total de tableta	330.00	

5 La tableta recubierta con película se fabrica, por ejemplo, como se describe en el Ejemplo de Formulación 1.

Ejemplo de Formulación 3:

Componentes	Composición por Unidad (mg)	Estándares
Núcleo: fase interna		
Valsartan [= ingrediente activo]	40.00	
Sílice, anhidra coloidal (dióxido de silicio coloidal) [= Deslizante]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
Estearato de magnesio [= Lubricante]	2.00	USP/NF
Crospovidón [desintegrante]	20.00	Ph. Eur
Celulosa microcristalina [= agente aglutinante]	124.00	USP/NF
Fase externa		
Sílice, anhidra coloidal (dióxido de silicio coloidal) [= Deslizante]	0.75	Ph. Eur, USP/NF
Estearato de magnesio (Lubricante)	2.00	USP/NF
Recubrimiento de película		
Café Opadry® OOF 16711 ^{*)}	9.40	
Agua purificada ^{*)}	--	
Masa total de tableta	169.44	

^{*)} La composición del agente colorante café Opadry® OOF 16711 está calculada más adelante.

5 ^{**)} Removida durante el procesamiento.

Composición de Opadry :

Ingrediente	Composición % aproximado
Oxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Oxido de hierro, café (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
Oxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, E 172)	0.50
Oxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, E 172)	0.50
Macrogolum (Ph. Eur)	4.00
Dióxido de titanio (C.I. No. 77891, E 171)	14.00
Hipromellose (Ph. Eur)	80.00

La tableta recubierta con película se fabrica por ejemplo como se describe en el Ejemplo de Formulación 1.

5

10

15

Ejemplo de Formulación 4:

Cápsulas:

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Valsartan [= ingrediente activo]	80.00
Celulosa microcristalina	25.10
Crospovidón	13.00
Povidón	12.50
Estearato de magnesio	1.30
Lauril sulfato de sodio	0.60
Cubierta	
Oxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
Oxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Oxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.123
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.969
Masa total de tableta	209.50

5

La tableta se fabrica por ejemplo como sigue:

Granulación/Secado

El valsartan y la celulosa microcristalina se granulan por rociado en un granulador de cama fluidizada con una solución de

granulación que consiste de povidón y lauril sulfato de sodio disuelto en agua purificada. El granulado obtenido se seca en un secador de cama fluidizada.

Molido/Mezclado.

- 5 El granulado seco se muele junto crosppovidón y estearato de magnesio. La masa se mezcla después en un mezclador de tipo de tornillo sin fin cónico durante aproximadamente 10 minutos.

Encapsulación.

- 10 Las cápsulas de gelatina dura vacías se llenan con los gránulos a granel mezclados bajo temperatura y condiciones de humedad controladas. Las cápsulas llenas se sacuden, se inspeccionan visualmente, se verifica el peso y se garantiza por el departamento de aseguramiento de Calidad.

15

20

25

Ejemplo de Formulación 5:

Cápsulas:

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Valsartan [= ingrediente activo]	160.00
Celulosa microcristalina	50.20
Crospovidón	26.00
Povidón	25.00
Estearato de magnesio	2.60
Lauril sulfato de sodio	1.20
Cubierta	
Oxido de hierro, rojo (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
Oxido de hierro, amarillo (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
Oxido de hierro, negro (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
Dióxido de titanio	1.540
Gelatina	74.989
Masa total de tableta	342.00

La formulación se fabrica, por ejemplo como se describe en el

5 Ejemplo de Formulación 4.

Ejemplo de Formulación 6:

Cápsula de Gelatina Dura:

Componentes	Composición por Unidad (mg)
Valsartan [= ingrediente activo]	80.00
Lauril sulfato de sodio	0.60
Estearato de magnesio	1.30
Povidón	12.50
Crospovidón	13.00
Celulosa microcristalina	21.10
Masa total de tableta	130.00

Ejemplo de Formulación 7:

5 Una cápsula de gelatina dura, que comprende un ingrediente activo, por ejemplo (S)-N-(1-carboxi-2-metilprop-2-il)-N-pentanoil-N-[2' (1H-tetrazol-5-il)bifenil-4-il-metil]amina, puede ser formulada, por ejemplo, como sigue:

- 10 Composición:
- (1) valsartan

80.0 mg
- (2) celulosa microcristalina

110.0 mg
- (3) polividón K30

45.2 mg
- (4) lauril sulfato de sodio

1.2 mg
- 15 (5) crospovidón

26.0 mg
- (6) estearato de magnesio

2.6 mg
- Los componentes (1) y (2) se granulan con una solución de los

componentes (3) y (4) en agua. Los componentes (5) y (6) se agregan al granulado seco y la mezcla se vierte en cápsulas de gelatina dura de tamaño 1.

5 Ejemplo de Formulación 8:

Componentes	Cantidad por Unidad (mg)
Núcleo	
Hemihidrato de fadrozol (hidrocloruro),	1.035 ¹⁾
Aerosil 200 (Aerogel de sílice)	0.200
Avicel PH 102 (Celulosa)	37.300
Celulosa-HP-M 603 (Hidroxipropilmetilcelulosa)	2.000
Lactosa molida	53.965
Estearato de magnesio	0.500
Polivinil-polipirrolidona XL	5.000
Peso del núcleo	100.000
Recubrimiento	
Celulosa-HP-M 603 (Hidroxipropilmetilcelulosa)	1.837
Oxido de hierro, rojo 172661	0.017 mg
Oxido de hierro, amarillo 17268	0.017 mg
Polietilén glicol 8000, en escamas	0.333 mg
Talco, PH	1.330 mg
Dióxido de titanio	0.466
Peso del recubrimiento	4.000

¹⁾ 1.035 mg de hemihidrato CGS 16 949 A es equivalente a 1.000 mg de anhidrato.

REIVINDICACIONES

1. El uso de una composición farmacéutica que comprende:

(i) un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal del mismo
5 farmacéuticamente aceptable solo o en combinación con,

(ii) un antagonista de receptor AT_1 o un antagonista de
receptor AT_1 combinado con un diurético o, en cada caso, una sal
del mismo farmacéuticamente aceptable y

(iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

10 para la prevención de, retraso del progreso de, tratamiento de una
enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva,
insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica,
restenosis después de angioplastia transluminal percutánea y
15 restenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

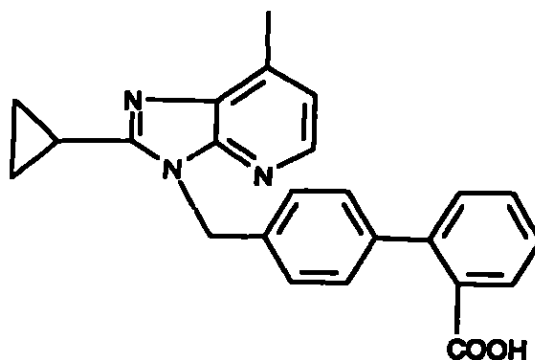
(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X,
diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal,
por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo,
supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades
20 cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión
dislipidéica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y
remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de
la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas
con o sin hipertensión; y

25 (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión.

2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 en donde dicho antagonista de receptor AT₁ se selecciona del grupo que consiste de valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, el compuesto con la designación E-1477 de la siguiente fórmula:

10

15



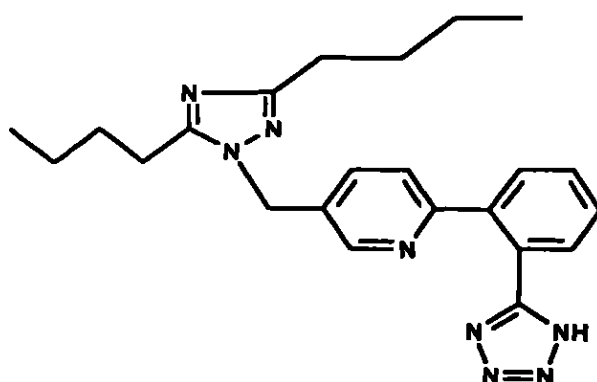
20

el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula:

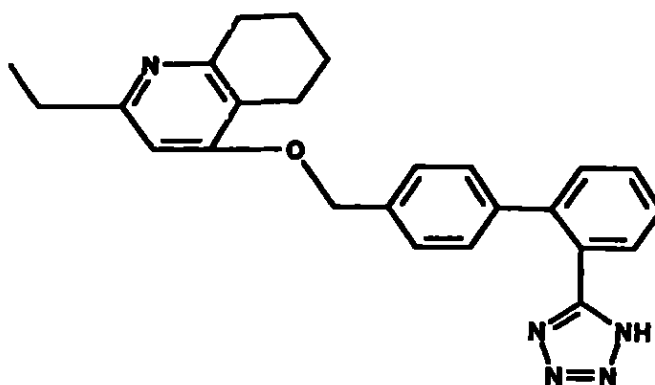
25

30

35



y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de la siguiente fórmula:



5 o, en cada caso, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

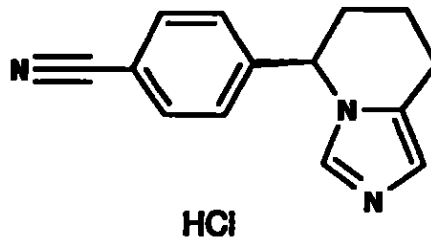
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2 en donde dicho anyagonista de receptor AT_1 es valsartan o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

4. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en donde dicho inhibidor de sintasa de aldosterona se selecciona del grupo que consiste de anastrozol, fadrozol (incluyendo el (+)-enantiómero del mismo) y exemestano, o, en cada
15 caso en donde sea aplicable, una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

20

5. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde dicho inhibidor de sintasa de aldosterona es el (+)-enantiómero del hidrocloruro de fadrozol de la fórmula:



5

6. El uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde el diurético es hidroclorotiazida.

10 7. El uso de una composición farmacéutica que comprende:
un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal del mismo
farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un
medicamento para la prevención de, retraso del progreso de,
tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo
15 que consiste de:

(α) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva,
insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica,
restenosis después de angioplastia transluminal percutánea y
restenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

20 (β) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X,
diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal,
por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo,
supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades

cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión
dislipidémica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y
remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de
la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas
5 con o sin hipertensión; y

(x) disfunción endotelial con o sin hipertensión.

8. Una composición farmacéutica que comprende:

(i) un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal del mismo
10 farmacéuticamente aceptable ya sea solo o en combinación con,

(ii) un antagonista de receptor AT_1 o un antagonista de
receptor AT_1 combinado con un diurético o, en cada caso, una sal
del mismo farmacéuticamente aceptable y

(iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable;

15 para la prevención de, retraso del progreso de, tratamiento de una
enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

(a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva,
insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica,
estenosis después de angioplastia transluminal percutánea y
20 estenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X,
diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal,
por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo,
supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades
25 cardíacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión

dislipedémica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión; y

5 (c) disfunción endotelial con o sin hipertensión.

9. Un método para la prevención de, retraso del progreso de, tratamiento de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de:

10 (a) hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, especialmente insuficiencia renal crónica, restenosis después de angioplastia transluminal percutánea y restenosis después de cirugía de cortocircuito de arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X,
15 diabetes mellitus tipo 2, obesidad, nefropatía, insuficiencia renal, por ejemplo insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después de infarto al miocardio (MI), enfermedades cardiacas coronarias, hipertensión en la ancianidad, hipertensión dislipedémica familiar, aumento de formación de colágeno, fibrosis y
20 remodelación que sigue a la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin hipertensión; y

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión;
que comprende administrar a un animal de sangre caliente,
25 incluyendo el hombre, una cantidad terapéuticamente efectiva de un

inhibidor de sintasa de aldosterona en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.

**10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 que
5 comprende además administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de receptor AT_1 o un antagonista de receptor AT_1 combinado con un diurético, en cada caso, en forma libre o de sal farmacéuticamente aceptable.**

RESUMEN

La invención se refiere a una composición farmacéutica de:

(i) un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal del mismo
5 farmacéuticamente aceptable ya sea sola o en combinación con,

(ii) un antagonista de receptor AT_1 o un antagonista de
receptor AT_1 combinado con un diurético o, en cada caso, una sal
del mismo farmacéuticamente aceptable y

(iii) un vehículo farmacéuticamente aceptable;